

전문의약품
타크로리무스 제제

작 용 · 특 성 : **티크로몰** **캡슐**은 장기이식 후 복용하는 약물들 중에서 이식을 받은 환자의 이식장기가 거부반응을 일으키는 것을 방지하는 약물입니다. 따라서 **티크로몰** **캡슐**은 이식후 항-거부반응 약물 이라고도 합니다. 우리 몸에 있는 면역체계를 외부로부터 침입하는 해로운 물질 (바이러스나 박테리아)로부터 우리의 신체를 건강하게 유지시켜 주는 작용을 합니다. 그러나 우리 몸의 면역체계를 새로 이식된 장기 역시 외부로부터 침입하는 해로운 물질로 인식합니다. 따라서 바이러스나 박테리아를 제거하듯이 우리 몸은 이식된 장기를 제거하기 위한 노력을 합니다. 이러한 면역반응을 막지 못한다면 이식된 장기는 파괴될 것입니다. **티크로몰** **캡슐**은 이식된 장기를 공격하는 면역체의 세포를 자멸사와 열적 처럼 세포와 결합하여 그 기능을 차단해 버립니다. 이러한 작용으로 이식받은 장기에 대해 거부반응을 일으키는 것을 방지하여 항상 환자의 면역억제상태를 최적으로 유지 시켜 줄 수 있는 우수한 장기이식 면역억제제입니다.

조 성 성 상 : 1. 원료 약품의 분량 : 매캡슐당
타크로리무스 수화물(분말) 0.255mg, 0.51mg, 1.02mg
(타크로리무스로서) 0.25mg, 0.5mg, 1mg)
2. 성상 : 타크로넬 0.25mg - 백색 또는 미백색의 분말이 들어있는 상의 백색 하의 연도란색의 경질 캡슐제
타크로넬 0.5mg - 백색 또는 미백색의 분말이 들어있는 연도란색의 경질 캡슐제
타크로넬 1mg - 백색 또는 미백색의 분말이 들어있는 백색의 경질 캡슐제

요 약 · 호 과 : 신이식에서의 거부반응의 억제
간이식에서의 거부반응의 억제
골수이식: 골수이식후에 따르는 조직이식 거부반응과 이식편-숙주반응(graft versus-host disease)절환

안 표 용 량 : 신장이식에서의 거부반응의 억제

보통 신이식 2일전부터 타크로리무스로서 1회 0.15mg/kg을 1일 2회 경구투여합니다. 수술후 초기에는 타크로리무스로서 1회 0.15mg/kg을 1일 2회 경구투여하고, 이후 서서히 감량합니다. 유지량은 1회 0.06mg/kg을 1일 2회 경구투여하는 것을 표준으로 하지만 증상에 따라 적절히 증감합니다.

간이식에서의 거부반응의 억제

보통 초기에는 타크로리무스로서 1회 0.15mg/kg을 1일 2회 경구투여합니다.

이후, 서서히 1일량 0.10mg/kg을 투여하는 것을 표준으로 하지만 증상에 따라 적절히 증감합니다.

골수이식 : 골수이식후에 따르는 조인식 거부반응과 이식편-숙주반응(graft versus-host disease)질환

보통, 이식 1일전부터 타크로리무스로서 1회 0.06mg/kg을 1일 2회 경구투여합니다. 이식초기에는 타크로리무스로서 1회 0.06mg/kg을 1일 2회 경구투여하고, 이후 서서히 감량합니다. 또한, 이식편대숙주병 발현후에 본 약제 투여를 개시하는 경우에는 보통, 타크로리무스로서 1일 0.15mg/kg을 1일 2회 경구투여합니다. 또한, 증상에 따라서 적절한 증감합니다. 또한, 본제제는 경구투여시 흡수가 일정하지 않고 환자에 따라 개인차가 있으므로, 혈중농도가 높은 경우의 부작용 및 혈중농도가 낮은 경우의 거부반응 및 이식편-숙주반응 발현을 방지하기 위하여, 환자의 상황에 따라서 혈중농도를 측정하고, 최저혈중약물농도(trough level)를 참고로 하여 투여량을 조절합니다. 특히, 이식 직후 혹은 투여 개시 직후는 자주 혈중 농도 측정을 합니다. 또한, 최저혈중약물농도가 20ng/ml을 초과하는 기간이 긴 경우, 부작용이 재발하기 쉬우므로 주의합니다.

주 의 사 항 1) 면역억제제의 사용으로 인한 감염에 대한 감수성의 증가와 림프종의 발생 가능성이 있으므로 이 약은 면역억제제의 치료에 대한 경험과 이식 환자의 치료 경험에 있는 의사만이 사용해야 합니다. 또한 이 약을 투여 받고 있는 환자는 적절한 실험실과 기타 의뢰시설 및 의료진을 갖춘 상태에 있어 관찰되어야 하며 유지요법을 행하는 의사와 환자의 추적관찰에 대한 모든 정보를 받아야 합니다.

2) 이 약은 특히 고용량을 사용하였을 때 신경독성 및 신독성을 유발합니다. 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면, 신독성은 이 약을 투여 받은 간이식 환자에서 각각 40%와 33%로 나타났습니다(이상반응항 참고). 신독성은 이식 후 초기에 보다 명백히 나타났는데, 크레아티닌의 증가와 뇨박출량의 감소가 특징적인 증상입니다. 신장장애를 가진 환자는 특히 주의 깊게 관찰해야 하며 이 약의 투여 용량도 감소되어야 합니다. 용량 감소 후에도 계속적으로 크레아티닌이 상승되는 환자는 다른 면역억제제로 바꾸어 치료해야 합니다. 타크로리무스와 다른 신독성이 있는 약물과 병용할 경우에는 특별한 주의가 필요합니다. 특별히, 과도한 신독성을 방지하기 위해 사이클로스포린과 동시에 복용해서는 안됩니다. 이 약 또는 사이클로스포린은 서로 전환될 경우에 각각의 약물의 최종 투여로부터 24시간 이상 경과 후에 투여를 시작해야 합니다. 만약 이 약이나 사이클로스포린의 농도가 높은 상태라면, 약물의 투여는 더욱 지연될 것입니다.

3) 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면 경하거나 심각한 고칼혈혈증이 이 약을 투여받은 간이식 환자에서 각각 44%와 10%로 나타났습니다(이상반응항 참고). 따라서 혈중 칼륨 농도를 자주 측정해야 하며 이 약 투여 시 칼륨유지성뇨약의 병용은 하지 말아야 합니다(상호작용항 참고).

4) 신독독성, 예를 들면 진전, 두통, 운동기능 및 정신상태의 변화 및 감각 이상이 두 무작위시험에서 약 55%의 간이식 환자에게 나타났습니다(이상반응항 참고). 진전과 두통은 고용량의 타크로리무스 복용과 관련이 있으며 용량 감소에 의해 소실됩니다. 이 약을 투여 받은 성인과 소아에게서 경련이 나타났습니다(이상반응항 참고). 혼수와 정신착란 또한 고용도의 타크로리무스에서 발견되었습니다.

5) 다른 면역억제제를 복용한 환자와 마찬가지로, 이 약을 투여 받은 환자로 림프종과 기타 다른 악성 종양, 특히 피부에서 암의 발생 가능성이 증가 되었습니다. 이러한 위험성은 이 약 자체가 가진 위험성이라기 보다는 이 약의 강도와 duration에 기인한 것입니다. Epstein-Barr Virus(EBV)와 관련된 림프세포종식성 질환(LPD)이 보고되었습니다. 이 질환의 위험성은 면역억제제 복용시 EBV 감염에 걸릴 위험성이 더 많은 소아나 장기간의 면역억제 치료 후 이 약으로 전환된 환자에서 더 큽니다. 면역제의 과다사용도 말미암는 감염에 대한 감수성의 증가 위험성 때문에 이 약은 다른 면역억제제와의 병용시에는 주의하여 사용하도록 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약 또는 마크로라이드 화합물에 과민성을 나타내는 환자
- 2) 사이클로스포린 투여 중의 환자(경고 및 상호작용 참고)
- 3) 칼륨유지성 이뇨제 투여 중의 환자(경고 및 상호작용 참고)
- 4) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(임부, 수유부에 대한 투여 참고)

3. 이상반응

1) 중대한 이상반응

- 가) 심부전, 흉통, 부정맥, 심막액저류, 심근장해: 흉통, 심근장해(ST-T변화, 심기능 저하, 심내강 확대, 심실벽의 비후 등), 때때로 심부전, 심실 및 상심실성 부정맥, 심막액저류가 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 할 때에는 심전도, 심음코, 흉부X선 검사 및 기타 다른 검사들을 통하여 환자의 상태를 신중히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 나) 급성심부전, 신증후군: 급성심부전과 신증후군이 때때로 나타날 수 있으므로 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌 클리어런스 등)를 자주 행하고 혹은 그 외 다른 방법을 사용하여 환자를 충분히 관찰하고, 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 다) 용혈성노독증후군: 때때로 용혈성노독증후군이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하거나 혹은 적절한 다른 방법을 사용하여 환자를 충분히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 라) 혈소판감소성자반병: 때때로 혈소판감소성자반병이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사와 혹은 적절한 다른 방법을 이용하여 충분히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 마) 경련: 때때로 경련이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 바) 장폐색증: 때때로 장폐색증이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 사) 감염증: 세균성, 바이러스성 또는 진균, 원충성 감염증이 나타날 수 있으며 뿐만아니라 예전에 존재한 감염증도 악화될 수 있습니다. 전신적, 국소적 감염 모두 발생할 수 있습니다. 사이클로스포린 약물군에 비하여 이 약 약물군이 CMV감염증이 발생할 가능성이 적고 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지, 항생물질 투여 등 적절한 조치를 합니다.
- 아) 임파종: 때때로 임파종(초기 증상: 발열, 임파절종대 등)이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 자) 중추신경계: 착란, 환각, 의식장해, 언어장해 및 시각 장해(미절맹을 포함), 반신불수 등이 외국에서 보고된 적이 있습니다. 이러한 이상반응이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 차) 뇌혈관계: 드물게 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌 뇌전질(발한율<5%)등이 일어날 수 있습니다. 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 조치를 합니다.
- 2) 가장 빈번히 나타나는 이상반응은 진전, 두통, 설사, 고열감, 오심 그리고 신기능 장애입니다. 이러한 이상반응들은 타크로리무스의 경우투여 혹은 정맥내 투여에 의해 나타나고 용량이 감소하면 반응도 줄어듭니다. 설사는 때때로 오심이나 구토와 같은 위장관 이상반응과 관련이 있습니다.
- 3) 기타 이상반응
- 가) 신장: 신장해(BUN상승, 크레아티닌 상승, 크레아티닌 클리어런스 저하, 단백뇨, 때때로 노량감소, 다뇨, 빈뇨, 잔뇨감이 나타날 수 있습니다.
- 나) 대사이상: 고열감(다수의 환자에서 발견: 몇몇은 인술린치료가 필요하였습니다), 노당, 고갈콜혈증 혹은 고노산혈증, 저파그네소 혈증, 때때로 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고염소혈증, 고칼슘혈증이 나타날 수 있습니다.

- 다) 순환기: 혈압 상승, 때때로 부종, 빈맥, 동맥, 심전도 이상, 서맥이 나타날 수 있습니다.
- 라) 정신신경계: 진전, 두통, 때때로 눈떨림, 사지경직, 마비, 감각이상, 불면, 경면, 의식혼탁, 부위 감각상실, 헛소리, 흥분이 나타날 수 있습니다.
- 마) 소화기계: 오심, 구토, 복부팽만감, 때때로 장관운동장애, 식욕부진, 설사, 복통, 위궤양, 심이지장궤양, 흑색변이 나타날 수 있습니다.
- 바) 해당: 때때로 해당염, 아미랄제 상승이 나타날 수 있습니다.
- 사) 간장: 때때로 GOT, GPT, LDH, γ -GTase 등이 나타날 수 있습니다.
- 아) 혈액: 때때로 빈혈, 혈소판 수의 증가 또는 감소, 범혈구감소증, 림프구감소증이 나타날 수 있습니다.
- 자) 피부: 때때로 소양, 탈모, 흥분이 나타날 수 있습니다.
- 차) 기타: 세포괴사, 비후성심근증(특히 소아), 여성형유방, 혈관확장, 인산염의 혈중농도 감소, 화끈거림, 때때로 발적, 전신관대감, 근육통, 미각이상, 월경과다 드물게 재생불량성 빈혈, 뇌경색, 대장염, 상피괴사성발라(리엘중추근), 녹내장, 케톤증, 안구건조증, 조증, 수막염, 거비루, 스티븐스-존슨증후군, 혈전성정맥염, 혈전증, 혈관염, 홍맥삼출, 인후이물감, 안구통증, 체중감소 등이 보고되었습니다.
- 4) 미약: 영국의 임상시험에서 나타난 이상반응

[간이식]
 이상반응 발현율은 간이식 환자를 대상으로 한 두 개의 무작위 비교 시험에서 조사되었는데, 514명은 타크로리무스와 시크로이드를 투여 받았고 515명은 사이클로스포린-based regimen을 투여 받았습니다.
 1건 이상의 이상반응이 보고된 환자는 타크로리무스에서 99.8%였고, 사이클로스포린군에서 99.6%였습니다.
 12개월 동안 미국과 유럽에서 임상을 실시하였으며 두 연구는 서로 다른 환자 구성을 가지고 있고 서로 다른 강도의 면역억제제 투여를 받았습니다. 타크로리무스에서 15세이상 17세 미만 이상반응은 [표 1]과 같습니다.

[표1] 간이식환자에서 15%이상 보고된 이상반응

	미국 STUDY		유럽 STUDY	
	타크로리무스 (N=250)	사이클로스포린 (N=250)	타크로리무스 (N=264)	사이클로스포린 (N=265)
신경계				
두통 ("경고" 참고)	64	60	37	26
진전 ("경고" 참고)	56	46	48	32
불면증	64	68	32	23
감각이상	40	30	17	17
위장관계				
설사	72	47	37	27
오심	46	37	32	27
변비	24	27	23	21
좌전두형위(LFT) 비정상	36	30	6	5
식욕부진	34	24	7	5
구토	27	15	14	11
심혈관계				
고혈압 ("일반적주의" 참고)	47	56	38	43
비뇨기계				
신기능 비정상 ("경고" 참고)	40	27	36	23
크레아티닌 증가 ("경고" 참고)	39	25	24	19
혈액요소질소(BUN) 증가 ("일반적주의" 참고)	30	22	12	9
비뇨기 감염	16	18	21	19
빈뇨	18	15	19	12
대사와 영양				
고칼륨혈증 ("경고" 참고)	45	26	13	9
저칼륨혈증	29	34	13	16
고혈당 ("일반적주의" 참고)	47	38	33	22
저마그네슘혈증	48	45	16	9
혈액과 림프계				
빈혈	47	38	5	1
백혈구증가증	32	26	8	8
혈소판감소증	24	20	14	19
기타				
복통	59	54	29	22
통증	63	57	24	22
발열	48	56	19	22
무력증	52	48	11	7
요통	30	29	17	17
복수	27	22	7	8
사지부종	26	26	12	14
호흡계				
흉막삼출	30	32	36	35
무기폐	28	30	5	4
호흡곤란	29	23	5	4
피부 및 사지				
소양증	36	20	15	7
발진	24	19	10	4

[신·이·식]
미국에서 실시된 임상시험에서 보고된 주요 이상반응은 감염, 진전, 고혈압, 신기능감소, 변비, 설사, 두통, 복부통증, 불면증입니다. 타크로리무스 투약환자에서 15%이상에서 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

[표2] 신이식환자에서 15%이상 보고된 이상반응

	타크로리무스 (N=205)	사이클로스포린 (N=207)
신경계		
진전 ("경고" 참고)	54	34
두통 ("경고" 참고)	44	38
불면증	32	30
감각이상	23	16
현기증	19	16
위장관계		
설사	44	41
오심	38	36
변비	35	43
구토	29	23
소화불량	28	20
심혈관계		
고혈압 ("일반적주의" 참고)	50	52
흉통	19	13
비뇨기계		
크레아티닌 증가 ("경고" 참고)	45	42
비뇨기 감염	34	35
대사와 영양		
저인산혈증	49	53
저마그네슘혈증	34	17
고지혈증	31	38
고칼륨혈증 ("경고" 참고)	31	32
당뇨 ("일반적주의" 참고)	24	19
저칼륨혈증	22	25
고혈당 ("일반적주의" 참고)	22	16
부종	18	19
혈액과 림프계		
빈혈	30	24
백혈구감소증	15	17

기타		
감염	45	49
사지부종	36	48
무력증	34	30
복통	33	31
통증	32	30
열	29	29
요통	24	20
호흡계		
호흡곤란	22	18
기침 증가	18	15
근골격계		
관절통	25	24
피부 및 사지		
발진	17	12
소양증	15	17

제3상 임상시험에서 타크로리무스를 투여받은 신이식, 간이식 환자들에서 발생한 발현률 3%이상 15%미만의 이상반응들은 다음과 같습니다.

- 가) 신경계(경고항 참고) : 수면장애, 동요, 걱정, 혼란, 우울, 도취감, 꿈, 비정상적인 생각, 졸음, 반사소실, 현기증, 정서불안, 환각, 긴장감과, 소화불능, 간대상근경련, 신경증, 신경장애, 정신병, 불면, 사고불능, 건망증, 긴장감과
- 나) 특수 감각 : 시각장애, 약시, 이명, 백내장, 눈부심, 난청, 귀통증, 중이염
- 다) 소화기계 : 담관염, 담즙울체성 황달, 소화불량, 실어증, 방기, 위장관 출혈, GGT 증가, GI 천공, 간염, 식욕 증가, 황달, 간손상, 경구 모놀리아증, 연하곤란, 식도염, 위염, 장폐색, 간기능검사장애, 직장장애, 구내염
- 라) 심혈관계 : 흉통, 비정상적인 ECG, 출혈, 저혈압, 빈맥, 협심증, 중증혈관성장애, 기립성 저혈압, 말초혈관장애
- 마) 비뇨기계 : (경고항 참고) 혈뇨, 신부전, 방광염, 배뇨곤란, 수신증, 신관괴사, 야간다뇨증, 뇨노, 중독성 신증
- 바) 대사 : 산증, 알칼린포스파타제 증가, 알칼리증, 빌리루빈혈증, 치유불능, 과지질혈증, 과인산 혈증, 고노산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저단백질혈증, AST(SGOT) 증가, ALT(SGPT) 증가, 중탄산나트륨감소, 탈수증, GGT증가, 고혈당증, 저혈당증, 유산탈수화효소 증가, 체중증가
- 사) 내분비계 : (일반적 주의사항 참고)당뇨병, 쿠싱증후군
- 아) 혈액원프계 : 응고장애, 반상출혈, 저색소성 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소, 적혈구 증가, 프로트롬빈 감소, 혈장철 감소
- 자) 근골격계 : 관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근무력증, 골다공증, 관절질환
- 차) 호흡기계 : 천식, 기관지염, 기침 증가, 폐 질환, 폐부종, 인두염, 폐렴, 호흡 장애, 비염, 부비강염, 음성 변화, 기흉
- 카) 피부 : 탈모, 단순포진, 다모, 피부질환, 땀, 여드름, 진균피부염, 피부변색, 피부궤양
- 타) 기타 : 복부 확대, 농양, 오한, 헤르니아, 복막염, 광과민성 반응, 알레르기반응, 세포열, 유행성독감후증군, 폐혈증
- 5) 국내 시판후 조사결과
- 가) 국내에서 6년 동안 604명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 추가로 나타난 이상반응은 다음과 같습니다 : 대상포진(1.5%)
- 나) 이 약의 투여량이 증가할수록, 혈중농도가 높을수록 이상반응 발현율이 높은 것으로 나타났습니다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 치료시 고혈압이 가장 흔한 이상반응입니다(이상반응항 참고). 경증증도의 고혈압이 심각한 고혈압보다 더 흔할 수 있습니다. 항고혈압제의 복용이 필요합니다. 혈압의 조절은 어떠한 약물들 사용해도 무방하나 타크로리무스가 고칼륨혈증을 일으키기 때문에 칼륨유지성 이노약은 피해야 합니다. 칼슘길항약이 이 약에 기인한 고혈압 치료에 유용하나 타크로리무스의 대사에 영향을 미치므로 용량의 감소가 필요합니다(상호작용항 참고).
- 2) 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면, 고혈당증이 이 약을 투여받은 간이식환자에서 각각 47%와 29%로 나타났는데 이것은 치료와 필요하였습니다(이상반응항 참고).
- 3) 신장해 또는 간장해를 가진 환자 : 신장해를 가진 환자에게는 용량의 감소가 필요합니다(용법 용량항 참고). 간이 식후에도 간장해를 나타내는 환자는 타크로리무스의 높은 혈중농도에 의한 신장해가 나타날 가능성이 높습니 다. 이러한 환자들은 주의 깊게 관찰하여야 하며 용량의 조절도 고려해야 합니다. 몇몇 연구에 의하면 이러한 환 자에게는 용량의 감소가 필요합니다(용법 ·용량항 참고).
- 4) 과량 투여에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현 등을 방지하기 위해 타크로리무스의 최 저혈중농도(through level)를 자주 측정하여 투여량을 조절합니다. 또한 타크로리무스는 분석시 용기에 흡착약 20%) 할 수 있으므로, 흡착에 의한 손실의 영향이 없도록 표준 샘플 및 측정 샘플 모두 같은 정량 조작을 행합니다.
- 5) 신장해의 발현 빈도가 높으므로 임상감사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌 클리어런스 등)를 자주 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의합니다. 또한 이 약에 기인된 신장해의 악화는 합병 증을 일으킬 수 있으므로 이상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 하여야 합니다.
- 6) 고혈당, 당뇨 등과 같은 해당 기능 장애의 발현 빈도가 높으므로 임상감사(혈액검사, 혈당, 아밀라제, 뇨당 등을 자주하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰합니다. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 합니다.
- 7) 이 약의 투여에 의한 부신피질호르몬제 유지량의 감량이 가능하나 부신피질호르몬제의 이상반응 발현에 대해서 도 계속해서 충분히 관찰합니다.
- 8) 음식물 : 자몽주스(이 약의 혈중농도가 상승하여 신장해 등의 이상반응이 발현될 가능성이 있으므로 주의합니 다), 전신경련, 의식장애, 착란, 언어장애, 피질등의 뇌증 증상이 나타난 경우에는 CT, MRI에 의한 화상검진과 함께 감량,휴약등 적절한 처치를 합니다.
- 9) 효능 ·효과에 관련한 사용상의 주의 : 골수이식 때의 사용에 즈음하여 HLA 적합 동포간 골수이식시에서는 이 약을 1차 선택약으로 하지 않습니다.
- 10) 용법 ·용량에 관련된 사용상의 주의 : 골수이식에서 혈중 농도가 낮은 경우에는 이식된 대 숙주병이 발견되고 있 으므로 이식된 대 숙주병이 발현하기 쉬운 시기에는 혈중 농도를 가능한 한 10~20ng/mL로 합니다. 또한, 높은 혈중 농도가 지속되는 경우에 신장 장애가 발견되고 있으므로, 혈중 농도를 가능한 한 20ng/mL 이하 로 유지합니다. 크레아티닌치가 투여전의 25% 이상 상승한 경우에는 본약제의 25% 이상의 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 고려합니다.
- 11) 이식된 대 숙주병(GVHD)이 발생하면, 가능한 한 빨리 치료할 것을 권장합니다. 사이클로스포린을 복용하면 환 자의 경우, 약의 복용을 계속할 것인지 여부를 신중하게 결정하여야 하며 만약 사이클로스포린이 적절하지 않 다 고 생각될 경우에는 즉시 그 약을 중단하고 이 약으로 대체하여야 합니다.

5. 상호작용

- 1) 병용금지
- 가) 임상실험 초기에 이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 결과 상승적/상가적인 신독성이 나타났습니다. 사이클로스포린에서 이 약으로 전환하는 경우에는 사이클로스포린 최종투여로부터 24시간 이상 경과 후에 이 약을 투여해야 합니다. 사이클로스포린의 농도가 상승된 상태일 경우 투여는 더욱 지연될 것입니다.
- 나) 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 칼륨유지성이노약스피로노락톤, 트리암테렌의 병용 또는 칼륨의 과잉섭취는 하지 말아야 합니다. 또한 혈청 칼륨의 농도를 자주 측정하는 것이 좋습니다(고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다).
- 2) 병용 주의
- 가) 타크로리무스와 다른 약물과의 상호작용은 아직 연구되지 않았습니다. 신기능 장애의 상승적 또는 상가적인 효과 때문에 이 약과 다른 약물들 병용 투여할 경우에는 주의해야 합니다. 이러한 약물로는 이미노글리코사이드계항생제, 암포테리신 B, 코르티코스테로이드, 가래억제제, 비스테로이드성소염진통제, 반코마이신, 시스플라틴, 설파메톡사졸/트리메토프림, 이부프로펜 등이 있습니다.
- 나) 플루코나졸, 에리스로마이신(타크로리무스의 혈중 농도가 상승하여 신장해 등의 이상반응이 나타날 수 있습니다.)
- 다) 신독성을 나타내는 약물과 병용시 주의를 요합니다. 이 약을 간시클로버나 아시클로버와 같은 강력한 신경독성을 가진 약물과 병용시에는 신장독성이 증가 될 수 있습니다.
- 라) 이 약은 혈장 단백질과 강하게 결합합니다. 따라서 혈장단백질과 강한 친화력을 가진 약물들(항응고제, 경구용 당뇨병치료제)과 상호작용 할 가능성이 있으므로 투여시 주의해야 합니다.
- 마) HIV 프로테아제 저해제 : 리토나비, 사퀴나비, 네비라비
- 3) 타크로리무스의 농도를 변화시키는 약물들
- 타크로리무스가 대부분 간의 사이토크롬 P-450 효소계에서 대사되기 때문에 이러한 효소를 억제하는 물질은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킵니다. 따라서 이 효소계의 반응을 유도하는 약물들은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킬 수 있습니다. 이러한 약물들과 병용시에는 혈중농도의 적절한 용량의 조절이 반드시 필요합니다.
- 4) 타크로리무스의 혈중농도를 증가시키는 약물들
- 칼슘길항제 : 니카디핀, 베라파밀, 딜티아젠, 니페디핀, 날바디핀 등
- 항진균제 : 클로트라마졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸 등
- 항생물질 : 조사마이신, 클라리스로마이신, 트로메타노마이신 등
- 위장관 연동운동 촉진제 : 시사프라이드, 메토클로프라마이드
- 기타 : 브로모크립틴, 시메티딘, 사이클로스포린, 다나졸, 에리스로마이신, 메칠프레드니솔론, 메토클로프로마이드, 클로람페니콜, 네파조돈, 수산화마그네슘-알루미늄, 오페프라졸 등
- 5) 타크로리무스의 혈중농도를 감소시키는 약물들
- 항진균제 : 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 등
- 항생물질 : 리파부틴, 리팜핀, 리팜피신 등
- 항균제 : 카스포편진
- 기타 : 시롤리무스
- 6) 기타 대사에 영향을 줄 수 있는 약물들 : 바르비트레이트, 코르티코스테로이드, 코르티손, 에르고타민, 에치닐레스트라디올, 게스토딘, 이소니아지드, 타목시펜, 트리아세틸로렌도마이신, 염산마그네슘-알루미늄(이)와 반대로

이 약은 다음과 같은 약물의 대사를 저해합니다 : 사이클로스포린, 코르티손, 테스토스테론, 페노바르비탈, 안티피린, 스테로이드성 피임약, 따라서 피임약 복용시 특별한 주의 필요)

7) 기타 상호작용

면역억제제는 백신의 효과를 감소시킬 수 있으므로 주의합니다. 특히 이 약 투여중에 생균백신(유사약에 의한 면역억제하에서 백신을 접종하여 발증하였다는 보고가 있습니다)의 사용은 피해야 합니다 : 생균백신에는 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 경구 폴리오, BCG, 황열, TY 21a typhoid가 포함됩니다. 또한 비활성 백신인 독감 HA 백신의 경우도 백신의 효과가 감소될 수 있으므로 주의해야 합니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 랫트와 토끼의 생식에 대한 실험에서 태아에 대한 이상반응은 주로 어미에게 독성을 나타내는 용량 범위에서 관찰되었습니다. 토끼의 기관 형성 시기에 경구 용량으로 0.32와 1.0mg/kg의 타크로리무스를 투여하면 유산이 증가할 뿐 아니라 어미에게도 독성이 나타났니다; 이러한 용량은 0.33×체표면적에 근거한 추천용량 (0.3mg/kg) 및 1.0×체표면적에 근거한 추천용량(0.3mg/kg)과 같습니다. 단지 고용량에서만 기관형성장애 및 발육장애가 나타났습니다. 타크로리무스는 랫트의 기관형성 시기에 경구용량으로 3.2mg/kg을 투여하면 어미에게 독성이 나타나며 늦은 태아수증가의 원인이 되고 살아있는 태아 분만의 감소, 새끼의 체중 및 생존 감소가 나타났 습니다. 랫트의 기관형성이 끝난 임신기 및 수유기 동안에 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0와 3.2 mg/kg을 투여하면 (0.5×체표면적에 근거한 추천용량과 1.5×체표면적에 근거한 추천용량과 동일) 태아의 체중감소가 나타났습니다. 그러나 암컷과 수컷에서 생식 능력의 감소에 대한 증거는 발견되지 않았습니다.
- 2) 임신한 여성을 대상으로 한 연구는 아직 없었습니다. 타크로리무스는 태반을 통과합니다. 임신시 타크로리무스를 사용하면 태아에게서 고칼륨혈증 및 신기능 장애가 나타납니다. 동물실험에서 최기형 작용, 태아 독성이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 말아야 합니다.
- 3) 이 약이 경구용 피임약의 대사를 변화시킬 수 있으므로 다른 피임방법을 이용합니다.
- 4) 타크로리무스는 모유에서 분비되므로 수유중인 여성은 피합니다.

7. 12세 미만의 소아에 대한 투여

골수이식, 신이식에서의 소아에 대한 안정성은 확립되어 있지 않습니다(사용경험이 적습니다).

8. 환자를 위한 정보

이 약을 투여 받는 동안에 환자들은 적절한 임상검사를 반복적으로 실시하여야 합니다. 환자에게 완전한 용량 가이드라인 및 임신시 발생할 수 있는 위험성과 암에 대한 위험성의 증가에 대해 알려주어야 합니다. 이 약이 당뇨병을 유발할 수 있으므로 당뇨, 다갈, 공복감이 발생할 경우 의사에게 알려야 함을 권고합니다. 다른 면역억제제들과 마찬가지로, 약성 피부변화의 잠재적인 위험성이 있으므로, 햇빛이나 자외선에 노출될 때에는 보호복과 자외선차단제를 사용하도록 합니다.

9. 혈중농도 측정

많은 임상연구 센터에서 이 약의 혈중농도 측정이 환자의 치료에 도움이 된다는 것을 발견하였습니다. 정확한 관계가 알려지지지는 않습니다. 이러한 혈중농도의 측정은 거부반응과 독성에 대한 임상적 평가, 용량조절, 순응도 평가에 도움을 줍니다. 타크로리무스의 혈중농도를 측정하기 위해서 다양한 분석법이 사용됩니다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 현재의 분석법에 의해 실제 측정한 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야만 합니다.

미국의 임상시험에서 얻어진 자료에 의하면, ELISA법에 의해 측정된 타크로리무스의 혈중농도는 이식후 첫주에는 일정하지 않고 변화가 심하였습니다. 그러나 이 기간 후에, 이식수술 후 2주째부터 1년까지 일정한 간격을 두고 측정한 평균 최저혈중농도는 9.8ng/mL로부터 19.4ng/mL였습니다.

10. 과량투여시의 처리

용량과다에 대한 경험은 적습니다. 부주의로 인하여 이 약을 과다하게 복용했을 경우, 치료용량을 복용한 후 나타났던 이상반응과 차이점이 없습니다. 모든 용량과다 발생시에는 일반적인 처치법과 전신적인 치료가 행해져야 합니다. 타크로리무스는 물에 대한 용해성이 낮고 적혈구와 혈장 단백질에 강하게 결합되어 있으므로 아무리 심각한 경우라 할지라도 타크로리무스는 투석을 시행할 수 없습니다. 혈액관류에 대한 자료도 충분하지 않기 때문에 이를 이용하는 것도 적당하지 않습니다. 경구 중독인 경우, 위세척이나 흡착제나 사용예를 들면 활성탄이, 유용합니다. 급성 중독성과 급성 장맥독성 시험에서, 사망은 다음과 같은 용량 이상에서 나타났습니다 : 성인 랫트에서, 52X 사람의 경구 추천용량 ; 미성숙 랫트에서, 16X 경구 추천용량 ; 성인 랫트에서 16 X 사람의 정맥 추천용량 (모두 체표면적에 근거한 것임) 급성, 아급성. 만성시험과 약리학적인 동물 독성시험에 의하면 이 약의 용량과다에 영향을 받는 주된 장기는 신장계와 해당계(랫트와 Baboon), 눈(랫트), 위장관계와 신장계(개와 토끼)였습니다. 초기 임상시험(영국)에서 (초기의 유도 용량이 현재 사용되는 것보다 2~4배 가량 높았을 때), 용량과다의 증상은 내당능 이상, 신장애, 신경이상, 심장질환, 고칼륨혈증, 고혈압 등이었습니다.

11. 적응상의 주의

[캡슐제]

- 1) 몇몇 간 이식 환자의 경우에 캡슐의 내용물을 물에 녹여 비강, 위장관 연결튜브를 통하여 치료를 시작하기도 합니다. 캡슐은 전체와 함께 복용을 해야만 하는데 이때 물이 가장 좋습니다. 최대 흡수 효과를 기대하기 위해서는 식사 1시간 전이나 식사 2-3시간 후인 공복에 복용해야 합니다.
- 2) 약제 과부시 : 피티프 포장의 약제는 피티프 판으로부터 꺼내서 복용하도록 지도합니다(피티프 판을 잘못 복용하여 딱딱하고 예리한 부분이 식도 점막을 손상시키고, 심지어 천공을 유발하여 종격동염 등의 중대한 합병증을 유발한다고 보고되어 있습니다). 이 약은 PVC 플라스틱과는 배합하지 않습니다. 이 약 복용을 위한 용기도 PVC를 함유해서는 안됩니다.

12. 기타

- 1) 발암성, 변이원성, 생식장애
- 장기이식후 면역억제제의 합병증으로 종양발생이 증가합니다. 가장 흔한 형태는 호지킨림프종과 피부암입니다. 다른 면역억제제로 치료할 때와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자들도 정상인이나 건강한 사람들에 비해 악성종양이 발생할 가능성이 높습니다. Epstein-Barr Virus와 관련한 림프세포 증식성 질환도 발견되나 면역억제제의 복용감소나 중단에 의해 증상이 소실된다고 보고되어 있습니다.
- 박테리아성(살모넬라, 대장균) 또는 포유류성(chineses hamster lung-derived cell) in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, In vitro형색체 이상 유발성 시험이 Mice 를 대상으로 시행되었으나 유전독성은 발견되지 않았습니다. 타크로리무스는 설치류의 간세포에서 DNA 합성에 영향을 미치지 않았습니다. 암컷 ·수컷 랫트와 마우스에서 발암성 연구가 진행되었습니다. 80주 마우스시험과 104주 랫트 시험에서 타크로리무스의 용량과 종양발생의 관계는 없음이 확인되었습니다. 마우스와 랫트 실험에서 사용된 최고용량은 체표면에 근거한 권장 임상용량인 0.1~0.2mg/kg/day의 0.8~2.5배(마우스), 3.5~7.1배(랫트)였습니다.
- 암컷과 수컷 랫트실험에서는 생식장애가 발견되지 않았습니다. 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0mg/kg(0.5 x 체표면적에 근거한 추천용량을 수컷과 암컷 랫트에게 교배 전과 교배 중기에 투여하였고 뿐만 아니라 어미에게 임신기 와 수유기에 투여한 결과 태아 사망과 암컷의 생식능력의 장애가 나타났습니다. 암컷의 생식능력(번만에 미치는 효과와 태아 사망에 대한 효과는 착상 전의 상실이 높은 비율로 나타났고 착상 위치까지 도달하지 않거나 새끼의 사망도 증가하였습니다. 3.2mg/kg(1.5 x 체표면적에 근거한 추천용량)을 투여하였을 때 타크로리무스는 모체 뿐 아니라 부체에 게도 독성을 나타내었고, 발정기, 분만, 태아 발육장애 등의 이상반응을 포함한 생식독성을 나타내었습니다.
- 2) 랫트예 5mg/kg을 2주간 경구투여한 악리시험에서 내당능의 저하 및 해당 인슐린 함량의 저하가 나타났습니다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

- 주 의 : 1. 개봉후에는 타제품과의 혼입 및 혼용이 되지 않도록 주의하십시오.
2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
3. 제품 개봉시 또는 취급시 포장제(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

지 장 방 법 : 기밀용기에 넣어 실온(1~30℃)에 보관하십시오.

포 장 단 위	타크로렐® 캡슐 0.25mg	50캡슐
	0.5mg	50캡슐
	1mg	100캡슐

구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오.

	약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.
-------------	--

KGMP(무의약품 제조 및 품질관리 기준) 적격업소 제품

® = Registered trademark



종 근 당

본사 : 서울특별시 서대문구 충정로 3가 368
공장 : 충남 천안시 선거읍 오석당리 15-20
소비자 상담실 : 080-6776-080(수신자 부담)